



(46) Date of publication: 19950420

(21) Application number: 4839753

(22) Date of filing: 19900618

(51) Int. Cl: A61K31/00

(71) Applicant: Poltavskij meditsinskij stomatologicheskij institut (UA)

(72) Inventor: Devjatkina Tat'jana Alekseevna[UA], Bobyrev Viktor Nikolaevich[UA], Voskresenskij Oleg Nikolaevich[UA], Bondarenko Nikolaj Aleksandrovich[UA], Brechko Valentina Vasil'evna[UA], Tarasenko Lidiya Moiseevna[UA], Pochernjaeva Viktorija Fedorovna[UA], Devjatkina Tat'jana Alekseevna[UA], Bobyrev Viktor Nikolaevich[UA], Voskresenskij Oleg Nikolaevich[UA], Bondarenko Nikolaj Aleksandrovich[UA], Brechko Valentina Vasil'evna[UA], Tarasenko Lidiya Moiseevna[UA], Pochernjaeva Viktorija Fedorovna[UA],

(73) Proprietor: Devjatkina Tat'jana Alekseevna (UA)

(54) COMPOSITION PRODUCING STRESSOPROTECTIVE AND ANTIATHEROSCLEROTIC EFFECT

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology. SUBSTANCE: this composition includes 0.03000 to 0.04000 g of flacumine, 0.01000 to 0.02000 g of cystein, 0.00001 to 0.00002 g of sodium selenite, α = 0.01000 to 0.02000 g of tocopherol acetate, and 0.04000 to 0.05000 g of ascorbic acid. EFFECT: immunity of organism to stresses and prevention of atherosclerosis. 13 tbl

Description [Описание изобретения]:

Изобретение относится к области медицины и ветеринарии.

Известен ряд лекарственных средств, применяемых в качестве адаптогенов рибовит, амитетравит, глутамевит, однако они не применяются как противоатеросклеротические препараты.

Наиболее близким к заявляемому по назначению является лекарственный препарат азровит, содержащий ретинол ацетат 0,00227 г, тиамин хлорид 0,002 г, рибофлавин мононуклеотид 0,002 г, пиридоксин гидрохлорид и кальция пантотенат по 0,1 г, цианокобаламин 0,025 мг, кислоту аскорбиновую 0,1 г, α -токоферола ацетат 0,02 г, никотинамид 0,015 г, кислоту фолиевую 0,5 мг.

Недостатком известного средства является его малая эффективность как противоатеросклеротического средства и, кроме того, у данного препарата не выявлены стресс-протекторные свойства при холодном и электрошоковом воздействии.

Целью изобретения является повышение фармакологической активности состава.

Поставленная цель достигается дополнительным введением флакумина, цистеина и селенита натрия при следующем соотношении компонентов, г: Флакумина 0,03000-0,04000 Цистеин 0,01000-0,02000 Селенит натрия 0,000001-0,00002 α -Токоферол ацетат 0,01000-0,02000 Аскорбиновая кислота 0,04000-0,05000 Флакумин сумма флавоноловых агликонов, получаемых из листьев скумпии (*Continus coggigia scor*). Флакумин введен в состав заявляемого средства вместо рутина в связи со значительно более выраженным антиоксидантным действием.

Сочетанное применение аскорбиновой кислоты и флакумина усиливает фармакологическое действие препарата, тормозит развитие гиперхолестеринемии при атеросклерозе.

Цистеин заменимая аминокислота, является донором сульфгидрильных групп, играющих важную роль в регуляции процессов обмена, представляет обязательный компонент системы антиоксидантной защиты, облегчает радиопротекторное действие при лучевом поражении.

Селенит-натрия играет важную роль как активный центр глутатионпероксидазы, одного из ферментов, устраняющих перекиси из организма. Селенит натрия, являясь синергистом токоферола, тормозит развитие атеросклероза, обладает радиопротекторным и антистрессовым действием.

Заявленный состав приготавливают следующим образом: в ступке смешивают до однородного порошка аскорбиновую кислоту, флакумин, цистеин, затем добавляют α -токоферол и снова смешивают до однородной консистенции. Отдельно готовят водный раствор натрия селенита из расчета 0,00001 в 1 мл воды.

В процессе экспериментальных испытаний на животных (мыши, крысы, кролики) были апробированы 3 смеси ингредиентов.

Пример 1. Состав, г/кг массы тела: Флакумин 0,03000 Цистеин 0,01000 Селенит натрия 0,00001 α -Токоферол ацетат 0,01000 Аскорбиновая кислота 0,04000 л. Стресс-протекторные свойства.

а) В опытах на белых мышах обоего пола (20) массой 25-30 г установлено защитное действие состава в условиях гипотермии. Введение комплекса биоантиоксидантов полностью предупреждает гибель животных при охлаждении ($t - 20^{\circ} \text{C}$) в течение 3 ч, тогда как в контрольной группе погибло 80% животных.

Препарат вводили животным ежедневно в течение 10 дней в составе рациона. Контрольные животные содержались на идентичном корме без препарата.

б) В опытах на беспородных крысах-самцах массой 250-300 г установлен четкий стресс-протекторный эффект комплекса биоантиоксидантов при эмоционально-болевым стрессе (O.Desiderato, 1974) и 6-часовом электрошоковом воздействии (более выраженный, чем у синтетического антиоксиданта ионола).

Полученные данные зависимости изменения уровня свободнорадикального окисления от повреждения тканей при стрессе от типа эмоционального реагирования послужили основанием для изучения защитных свойств препарата на двух группах животных-эмоциональных и неэмоциональных, предварительно отобранных по ряду поведенческих признаков. Каждая группа состояла из 8-9 животных. Препарат вводили перорально дважды за 1 ч до стресса и через 3 ч после начала электрошокового воздействия. Оценку стресс-протекторного действия производили на основании поведенческих реакций, соматических изменений и показателей перекисного окисления липидов. Результаты исследований приведены в табл.1-3.

Таким образом, исследованный комплекс биоантиоксидантов проявил выраженный

Несмотря на содержание в составе всего пяти компонентов, в отличие от аэровита, включающего 11 витаминов, проявляет нормализующее действие на липидный обмен: более выражено снижает содержание холестерина, а также β и пре- β -липопротеинов по сравнению с аэровитом на 69,7% против 11,3 и на 69,8% против 12,6% соответственно (табл.13).

Положительный эффект от заявляемого состава состоит в обеспечении устойчивости организма в стрессорным воздействиям (нормализация поведенческих реакций, торможение развития осматических нарушений и ингибирование процессов перекисного окисления липидов в тканях) и профилактика атеросклероза (предупреждение повышения уровня атерогенных липопротеинов и холестерина в сыворотке крови, ингибирование перекисных механизмов атерогенеза и снижение степени поражения сосудистой стенки атеросклерозом).

Drawing(s) [Чертежи]:

Таблица 1

Влияние комплекса биоантиоксидантов на соматические показатели эмоциональных (Э) и неэмоциональных (Н) крыс, подвергнутых электроболевому стрессу

Условия опыта	Группы животных	Масса надпочечника, мг	Масса тимуса, кг	Число кровоизлияний в слизистых оболочках желудка	Инъекция сосудов внутренних органов
Стресс	Н	$28,4 \pm 1,0$	$320,0 \pm 10,3$	$6,2 \pm 1,9$	Интенсивная
/контроль/	Э	$31,2 \pm 2,7$	$275,7 \pm 12,9^x$	$11,3 \pm 3,2$	Интенсивная
Стресс+ комплекс	Н	$18,5 \pm 1,2^+$	$436,0 \pm 4,2^+$	Нет ⁺	Нет
биоантиоксидантов	Э	$24,0 \pm 1,8^+$	$382,0 \pm 8,5^+$	Нет ⁺	Средняя

Примечание. В табл. 1, 2, 5, 6, 9, 10 приняты обозначения достоверных различий при $P < 0,05$; ^x – между контрольными группами Э и Н крыс; ⁺ – между эффектом препарата и контролем.

Т а б л и ц а 4

Влияние комплекса биоантиоксидантов на развитие
экспериментального перекисного атероартериосклероза

Показатель	Статистический показатель	Интактная груп- па	100-й день опыта	
			Контроль	Комплекс био- антиоксидантов
Общие липиды, мг %	$M \pm m$	241 ± 18	569 ± 74	230 ± 25
	n	20	12	7
	p		<0,001	<0,001
Холестерин, мг %	$M \pm m$	55 ± 5	287 ± 42	90 ± 6
	n	15	12	7
	p			
β - и пре- β - липопротеиды, мг %	$M \pm m$	149 ± 11	513 ± 19	165 ± 19
	n	12	12	7
	p		<0,001	<0,001
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	$M \pm m$	$4,4 \pm 0,6$	$16,3 \pm 1,5$	$17,1 \pm 0,9$
	n	21	12	6
	p		<0,001	<0,001
Ацилгидроперекиси,	$M \pm m$	$0,60 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,51$	$0,83 \pm 0,18$
	n	19	12	7
	p		<0,001	<0,001
СОД, ед/мл	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,01$
	n	21	12	6
	p		<0,001	<0,001
Площадь поражения аорты, %	$M \pm m$	0	$25,7 \pm 7,9$	$1,8 \pm 1,0$
	n		11	7
	p			<0,01

Т а б л и ц а 5

Влияние комплексов биоантиоксидантов на соматические показатели эмоцио-
нальных (Э) и неэмоциональных (Н) крыс, подвергнутых электроболевому стрессу

Условия опы- та	Группа живо- тных	Масса надпо- чечников, мг	Масса тимус- са, мг	Число крово- излияний в стенке желуд- ка	Инъекция со- судов внут- ренних органов
Стресс /контроль/	Н	$28,4 \pm 1,0^x$	$320,0 \pm 10,3^x$	$6,2 \pm 1,9$	Интенсивная
	Э	$31,2 \pm 2,7$	$275,7 \pm 12,9$	$11,7 \pm 3,2$	Интенсивная

Т а б л и ц а 8

Влияние комплекса биоантиоксидантов на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза

Показатель	Статистический показатель	Интактная группа	100-й день опыта	
			Контроль	Комплекс био-антиоксидантов
Общие липиды, мг %	$M \pm m$	241 ± 18	569 ± 74	225 ± 25
	n	20	12	9
	p		<0,001	<0,001
Холестерин, мг %	$M \pm m$	55 ± 5	287 ± 42	87 ± 7
	n	15	12	7
	p			
β и пре- β -липопротеиды, мг %	$M \pm m$	149 ± 11	513 ± 19	156 ± 20
	n	12	12	9
	p		<0,001	<0,001
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	$M \pm m$	$4,4 \pm 0,6$	$16,3 \pm 1,5$	$6,0 \pm 0,6$
	n	21	12	9
	p		<0,001	<0,001
Ацилгидроперекиси, ед. экст./мл	$M \pm m$	$0,60 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,51$	$0,79 \pm 0,18$
	n	19	12	7
	p		<0,001	<0,001
СОД, ед/мл	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,01$
	n	21	12	6
	p		<0,001	<0,001
Площадь поражения аорты, %	$M \pm m$	0	$25,7 \pm 7,9$	$1,5 \pm 1,3$
	n		11	7
	p			<0,02

Т а б л и ц а 9

Влияние комплекса биоантиоксиданта на соматические показатели эмоциональных (Э) и неэмоциональных (Н) крыс, подвергнутых электроболевному стрессу

Условия опыта	Группа животных	Масса надпочечников, мг	Масса тимуса, мг	Число кровоизлияний в стенке желудка	Инъекция сосудов внутренних органов
Стресс /контроль/	Н	$28,4 \pm 1,0$	$320,0 \pm 10,3$	$6,2 \pm 1,9$	Интенсивная
	Э	$31,2 \pm 2,7^x$	$275,7 \pm 12,9^x$	$11,7 \pm 3,2$	Интенсивная

Таблица 12

Влияние комплекса биоантиоксидантов на развитие экспериментального
перекисного атероартериосклероза

Показатель	Статистический показатель	Интактная груп- па	100-й день опыта	
			Контроль	Комплекс био- антиоксидантов
Общие липиды, мг %	$M \pm m$	241 ± 18	569 ± 74	210 ± 21
	n	20	12	8
	p		<0,001	<0,001
Холестерин, мг %	$M \pm m$	55 ± 5	287 ± 42	88,7
	n	15	12	7
	p		<0,001	<0,001
β - и пре- β - липопротеиды, мг %	$M \pm m$	149 ± 11	513 ± 19	152 ± 15
	n	19	12	8
	p		<0,001	<0,001
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	$M \pm m$	$4,4 \pm 0,6$	$16,3 \pm 1,5$	$14,0 \pm 1,0$
	n	21	12	8
	p		<0,001	<0,001
Ацилгидроперекиси, ед. экст./мл	$M \pm m$	$0,60 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,51$	$0,70 \pm 0,18$
	n	19	12	7
	p		<0,001	<0,001
СОД, ед/мл	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,01$
	n	21	12	8
	p		<0,001	<0,001
Площадь поражения аорты, %	$M \pm m$	0	$25,7 \pm 7,9$	$1,5 \pm 1,1$
	n		11	7
	p			<0,02